

*Scheda di valutazione dei farmaci*



# Lurasidone e Ziprasidone

A cura della Commissione Regionale del Farmaco  
della Regione Emilia-Romagna

**Doc PTR n. 314**

*Settembre 2018  
Recepito con determina n. 17218 del 25/10/2018*

## Lurasidone e Ziprasidone per il trattamento della schizofrenia

Principio attivo	Lurasidone	Ziprasidone
<b>Indicazioni registrate*</b>	Trattamento della schizofrenia negli adulti a partire dai 18 anni di età	- Trattamento della schizofrenia negli adulti. - Trattamento di episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare negli adulti e nei bambini ed adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni
<b>Posologia</b>	Dose iniziale raccomandata: 37 mg SID. È efficace in un intervallo di dose compreso tra 37 e 148 mg SID. Dose massima: 148 mg SID.	Dose raccomandata nel trattamento <b>acuto</b> della <b>schizofrenia</b> : 40 mg BID con il cibo. Dose giornaliera massima: 80 mg BID. Terapia di <b>mantenimento della schizofrenia</b> , i pazienti devono essere trattati con la dose minima efficace di ziprasidone; in molti casi, può essere sufficiente una dose da 20 mg BID.
<b>ATC</b>	N05AE05	N05AE04
<b>Classe rimborsabilità e regime di fornitura</b>	A RR PHT	Conf. da 56 cps da 20, 40 o 60 mg: A RR PHT Conf. da 56 cps da 80 mg: C RR
<b>Procedura registrazione</b>	Centralizzata	Nazionale
<b>Confezioni disponibili e prezzo (exF)</b>	28 cpr rivestite da 18,5 mg, 37 mg o 74 mg: 43,97 €	56 cps da 20 mg o 40 mg: 37,70 € 56 cps da 60 mg: 44,35 € 56 cps 80 mg: 197,12 €°

\*la presente scheda di valutazione si riferisce alla indicazione nel trattamento della schizofrenia

°Trattandosi di una confezione classificata in fascia C, non è disponibile un prezzo exFactory, si riporta pertanto il prezzo al pubblico.

cpr = compresse

cps = capsule

### Decisione della Commissione

La CRF, considerate in modo dettagliato le prove di efficacia e soprattutto i dati di sicurezza disponibili per lurasidone e ziprasidone, con particolare riferimento al prolungamento del QTc, decide di inserire entrambi i farmaci in PTR per il trattamento della schizofrenia in pazienti adulti.

### Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

#### Contesto clinico e attuale standard di cura

La schizofrenia è un disturbo mentale eterogeneo, di lunga durata, con una importante variabilità nella presentazione clinica, nel decorso della malattia e nella risposta al trattamento. Si stima che abbia una prevalenza dell'1% circa a livello mondiale.

I pazienti manifestano sia sintomi positivi che negativi, deficit cognitivi ed hanno tipicamente una compromissione profonda della loro dimensione psicosociale in conseguenza della quale vivono in una condizione di emarginazione.

Secondo l'OMS le malattie mentali gravi si associano ad una riduzione della speranza di vita in media di

20 anni rispetto alla popolazione generale. [WHO]

Il trattamento mira a favorire l'inserimento sociale e lavorativa dei pazienti attraverso un approccio integrato, che comprende gli interventi psicosociali/psicoterapici/psicoeducazionali e gli opportuni cambiamenti al contesto che supporta il paziente (caregiver e attività sociali guidate).

Gli antipsicotici rappresentano il cardine della terapia farmacologica della schizofrenia. Esiste, tuttavia, una certa variabilità interindividuale di risposta a questi farmaci sia per quanto riguarda l'efficacia che la tollerabilità.

Il 70% - 80% dei pazienti interrompe la terapia per mancanza di efficacia, eventi avversi, o non-compliance, da cui deriva la necessità di trattamenti “aggiuntivi” efficaci e ben tollerati.

Gli antipsicotici atipici di più recente commercializzazione (es. olanzapina, quetiapina) comportano un rischio minore di sintomi extrapiramidali rispetto alle molecole di vecchia generazione e minor tossicità ematologica rispetto alla clozapina, tuttavia comportano un rischio aumentato di incremento ponderale, diabete e dislipidemie.

### **Premessa**

La presente scheda prende in esame i derivati indolici con indicazione nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti: ziprasidone e lurasidone.

Entrambi i farmaci appartengono alla classe ATC N05AE – Derivati dell’indolo e sono disponibili unicamente per la somministrazione orale.

Ziprasidone è stato registrato mediante procedura di mutuo riconoscimento ed è stato commercializzato per la prima volta nel nostro paese nel 2009. Si tratta attualmente di un farmaco a brevetto scaduto per cui è disponibile in commercio il solo farmaco equivalente (Ziprasidone Sandoz) essendo la specialità medicinale (Zeldox®) non più commercializzata in Italia dal 2016.

Lurasidone è in commercio in Italia da novembre 2017, la registrazione è centralizzata.

Si tratta degli unici due antipsicotici orali di 2° generazione con indicazione nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti che la CRF non aveva ancora valutato.

### **Meccanismo d’azione**

Lurasidone e ziprasidone sono derivati indolici, dotati di elevata affinità per i recettori dopaminergici D2 e serotonergici 5HT2A. Lurasidone presenta elevata affinità anche per il recettore 5-HT7, inibisce i recettori adrenergici  $\alpha_2c$  e  $\alpha_2a$  ed ha un’attività di agonista parziale sul recettore 5HT1A. Non si lega ai recettori colinergici o muscarinici. [EPAR ed RCP Latuda®, RCP Ziprasidone Sandoz]

Ziprasidone possiede un'affinità moderata per i trasportatori neuronali di serotonina e noradrenalina e per i recettori istaminici H1 ed i recettori  $\alpha_1$  e presenta un'affinità trascurabile per i recettori muscari-

nici M1. Possiede anche una attività antagonista nei confronti dei recettori 5HT2C e 5HT1D, per il recettore 5HT1A ed inibisce il reuptake neuronale di noradrenalina e serotonina.

Per lurasidone è prevista la monosomministrazione giornaliera mentre per ziprasidone la bisomministrazione.

Nell’ambito del trattamento della schizofrenia i due farmaci presentano indicazioni terapeutiche sostanzialmente sovrapponibili, potendo essere utilizzati sia in fase acuta che durante la terapia di mantenimento.

Le principali differenze sembrano essere legate al profilo degli eventi avversi. Infatti, per entrambi i principi attivi è stata segnalata comunemente la comparsa di eventi avversi extrapiramidali (acatisia, discinesie, tremori, parkinsonismo e distonie), cefalea, sonnolenza e sedazione ed entrambi sembrano avere un effetto sostanzialmente neutro sul peso e sul profilo glicemico e lipidico, ma mentre con ziprasidone è stato descritto un effetto di prolungamento dose-dipendente del QTc, con lurasidone tale effetto non è stato descritto.

Di conseguenza, mentre la scheda tecnica di ziprasidone riporta tra le controindicazioni all’uso una storia di prolungamento del QTc o di aritmie o la presenza di patologie cardiovascolari (scompenso, IMA recente) o il trattamento con farmaci noti per prolungare il QTc e prevede che prima di iniziare il trattamento in pazienti con malattie cardiache stabili venga effettuato un controllo ECG, la scheda tecnica di lurasidone riporta di “usare cautela nel prescrivere lurasidone a pazienti con malattie cardiovascolari note o familiarità per prolungamento del QT, ipokaliemia e in terapia concomitante con altri medicinali che potrebbero prolungare l'intervallo QT”.

### **Prove di efficacia e di sicurezza**

In base a quanto riportato nella premessa ai fini della presente valutazione sono stati considerati in particolare:

- a. i risultati di una recente revisione sistematica con network metanalisi [AHRQ 2017] che ha valutato benefici e rischi degli antipsicotici e delle terapie di supporto nei trattamenti della schizofrenia;
- b. I risultati di una revisione con metanalisi pubbli-

cata nel 2013 che ha valutato efficacia e sicurezza degli antipsicotici nel trattamento della schizofrenia [Leucht S et al. 2013];

- c. i risultati dei principali studi registrativi di lurasidone;
- d. i risultati dello studio ZODIAC, in particolare per quanto riguarda la sicurezza di ziprasidone [Strom BL et al. 2011]

### **Efficacia e sicurezza degli antipsicotici nel trattamento della schizofrenia dell'adulto: i risultati delle revisioni sistematiche**

Due revisioni sistematiche (RS) recenti hanno valutato l'efficacia e sicurezza relativa a tutti i farmaci antipsicotici nel trattamento della schizofrenia [Leucht S et al. 2013 e AHRQ 2017].

La RS AHRQ 2017 ha considerato il setting ambulatoriale (terapia di mantenimento) ed ha incluso per il confronto tra i farmaci RS recenti (pubblicate dal 2011/2013 fino a febbraio 2017) e gli RCT pubblicati successivamente alle RS considerate, con una durata minima del follow up di 12 settimane.

Sono stati inclusi solo studi e RS considerati di qualità moderata o buona (AMSTAR rating per le RS; valutazione del risk of bias per gli studi). In totale sono stati considerati 1 RS (138 RCT, N=47.189) e 24 RCT (N=6.672) confronto fra gli antipsicotici di 2° generazione e 1 RS (111 RCT, N=118.503) e 5 RCT (N=1.055) per il confronto fra antipsicotici di 1° generazione e antipsicotici 2° generazione.

La RS di Leucht S. et al. 2013 ha incluso 212 RCT, N=43.049 soggetti, con disturbo schizofrenico/schizoaffettivo/delirante ed ha confrontato 15 antipsicotici di 1° e 2° generazione tra loro e con placebo.

#### **Risultati principali**

Sulla base delle prove di efficacia e sicurezza si può affermare che:

- non emergono differenze di rilevanza clinica in termini di efficacia (controllo dei sintomi e delle ricadute) tra gli antipsicotici di 2° generazione, fatta eccezione per la clozapina che si associa tuttavia ad eventi avversi ematologici rilevanti che ne limitano l'impiego nella pratica clinica ai pazienti che non rispondono alle altre opzioni disponibili;
- tutti i farmaci attualmente disponibili comportano un alto tasso di interruzioni del trattamento, imputabili perlopiù alla scarsa compliance che i pa-

zienti affetti da schizofrenia presentano nei confronti della terapia farmacologica e/o alla comparsa di eventi avversi;

- i diversi principi attivi attualmente disponibili presentano un diverso profilo di eventi avversi in particolare a carico del SNC, metabolici (in termini di aumento di peso, dei livelli dei lipidi plasmatici e della glicemia) e cardiovascolari.

### **Lurasidone: gli RCT registrativi principali**

La registrazione mediante procedura centralizzata di lurasidone si è basata principalmente sui risultati degli studi di fase III PEARL 1, PEARL 2 e PEARL 3. [EPAR EMA Latuda®]

Sono stati arruolati complessivamente 1.464 pazienti adulti con diagnosi primaria di schizofrenia da almeno un anno ed ospedalizzati per la riacutizzazione dei sintomi psicotici. Lurasidone (range di dosaggio testati: 40-160 mg SID) è stato confrontato con placebo in tutti e tre gli studi. [Nasrallah HA et al. 2013] [Meltzner HY et al. 2011] [Loebel A et al. 2013] PEARL 2 e PEARL 3 prevedevano, inoltre, un braccio di trattamento attivo - rispettivamente olanzapina o quetiapina XR. L'obiettivo era di dimostrare la superiorità di lurasidone rispetto al placebo, mentre gli studi non erano potenziati per un confronto diretto tra i trattamenti attivi.

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla variazione del PANSS total score a 6 settimane.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la variazione del CGS-S score medio a 6 settimane (principale esito secondario) e la percentuale di pazienti responder, ovvero in cui il PANSS total score si riduceva di almeno il 30% vs baseline.

I pazienti erano dimissibili se dopo 21 giorni di trattamento erano considerati clinicamente stabili dallo sperimentatore e se il punteggio raggiunto sulla scala CGI-S era  $\leq 3$ .

#### **Principali risultati**

Esito primario: variazione del PANSS total score a 6 settimane.

**Studio PEARL 1** (dosaggi di Lurasidone testati: 40 mg, 80 mg e 120 mg SID, N=500, PANSS total score medio al baseline: 96,3): solo il dosaggio di 80 mg SID è risultato significativamente più efficace del placebo (differenza assoluta vs placebo nella variazione del PANSS total score a 6 settimane vs baseline:  $-6,4 \pm 2,5$  punti, 95% CI da -11,3 a -1,5).

**Studio PEARL 2** (dosaggi di Lurasidone testati: 40 mg e 120 mg SID, N=478, PANSS total score medio al baseline: 96,6): entrambi i dosaggi sono risultati significativamente più efficaci del placebo (differenza assoluta vs placebo nella variazione del PANSS total score a 6 settimane vs baseline: per il dosaggio di 40 mg SID è stata pari a  $-9,7 \pm 2,9$  punti, 95% CI da  $-15,3$  a  $-4,1$ ; per il dosaggio di 120 mg SID è stata pari a  $-7,5 \pm 3,0$  punti, 95% CI da  $-13,4$  a  $-1,7$ ).

Nel braccio trattato con olanzapina al dosaggio di 15 mg SID la differenza assoluta vs placebo nella variazione del PANSS total score a 6 settimane vs baseline è stata pari a  $-12,6 \pm 2,8$  punti, 95% CI da  $-18,2$  a  $-7,1$ .

**Studio PEARL 3** (dosaggi di Lurasidone testati: 80 mg e 160 mg SID, N = 486, PANSS total score medio al baseline: 97,6): entrambi i dosaggi sono risultati significativamente più efficaci del placebo (differenza assoluta vs placebo nella variazione del PANSS total score a 6 settimane vs baseline: per il dosaggio di 80 mg SID è stata pari a  $-11,9 \pm 2,6$  punti, 95% CI da  $-16,9$  a  $-6,9$ ; per il dosaggio di 160 mg SID è stata pari a  $-16,2 \pm 2,5$  punti, 95% CI da  $-21,2$  a  $-11,2$ ).

Nel braccio trattato con quetiapina XR 600 mg la differenza assoluta vs placebo nella variazione del PANSS total score a 6 settimane vs baseline è stata pari a  $-17,5 \pm 2,6$  punti, 95% CI da  $-22,5$  a  $-12,4$ .

Esiti secondari:

Variazione del CGS-S score a 6 settimane.

**Studio PEARL 1** (dosaggi di Lurasidone testati: 40 mg, 80 mg e 120 mg SID, N = 500, CGS-S score medio al baseline: 4,9): solo il dosaggio di 80 mg SID è risultato significativamente più efficace del placebo (differenza assoluta vs placebo nella variazione del CGS-S score a 6 settimane vs baseline:  $-0,4 \pm 0,1$  punti, 95% CI da  $-0,7$  a  $-0,1$ ).

**Studio PEARL 2** (dosaggi di Lurasidone testati: 40 mg e 120 mg SID, N = 478, CGS-S score medio al baseline: 5,0): entrambi i dosaggi sono risultati significativamente più efficaci del placebo (differenza assoluta vs placebo nella variazione del CGS-S score a 6 settimane vs baseline: per il dosaggio di 40 mg SID è stata pari a  $-0,4 \pm 0,1$  punti, 95% CI da  $-0,7$  a  $-0,1$ ; per il dosaggio di 120 mg SID è stata pari a  $-0,3 \pm 0,1$

punti, 95% CI da  $-0,6$  a  $-0,0$ ).

Nel braccio trattato con olanzapina al dosaggio di 15 mg SID la differenza assoluta vs placebo nella variazione del CGS-S score a 6 settimane vs baseline è stata pari a  $-0,5 \pm 0,1$  punti, 95% CI da  $-0,8$  a  $-0,2$ .

**Studio PEARL 3** (dosaggi di Lurasidone testati: 80 mg e 160 mg SID, N = 486, CGS-S score medio al baseline: 5,0): entrambi i dosaggi sono risultati significativamente più efficaci del placebo (differenza assoluta vs placebo nella variazione del CGS-S score a 6 settimane vs baseline: per il dosaggio di 80 mg SID è stata pari a  $-0,6 \pm 0,1$  punti, 95% CI da  $-0,8$  a  $-0,3$ ; per il dosaggio di 160 mg SID è stata pari a  $-0,8 \pm 0,1$  punti, 95% CI da  $-1,1$  a  $-0,6$ ).

Nel braccio trattato con quetiapina XR 600 mg la differenza assoluta vs placebo nella variazione del CGS-S score a 6 settimane vs baseline è stata pari a  $-0,8 \pm 0,1$  punti, 95% CI da  $-1,1$  a  $-0,5$ ].

Percentuale di pazienti responder a 6 settimane.

**Studio PEARL 1:** la differenza rispetto al braccio placebo è risultata statisticamente significativa solo per il dosaggio da 80 mg SID: il 52% dei pazienti trattati con lurasidone 80 mg ha avuto una riduzione del PANSS total score di almeno il 30% vs baseline rispetto al 38% dei pazienti nel braccio placebo.

**Studio PEARL 2:** la differenza rispetto al braccio placebo è risultata statisticamente significativa per il dosaggio da 40 mg SID ma non per il dosaggio di 120 mg SID. Il 53% dei pazienti trattati con lurasidone 40 mg ha avuto una riduzione del PANSS total score di almeno il 30% vs baseline rispetto al 38% dei pazienti nel braccio placebo. Nel braccio trattato con olanzapina al dosaggio di 15 mg SID era responder il 64% dei pazienti.

**Studio PEARL 3:** la differenza rispetto al braccio placebo è risultata statisticamente significativa sia per il dosaggio di 80 mg SID che per il dosaggio di 160 mg SID. La percentuale di responder è stata, rispettivamente, pari al 50% dei pazienti con 80 mg e al 63% dei pazienti con il dosaggio da 160 mg rispetto al 30% dei pazienti con placebo. Nel braccio trattato con quetiapina XR 600 mg era responder il 71% dei pazienti.

Dal 30% al 45% circa dei pazienti trattati con lurasidone negli studi PEARL ha interrotto il trattamento.

La percentuale di interruzioni con olanzapina e con quetiapina XR è stata, rispettivamente, del 32% e del 19%.

La percentuale di interruzioni per risposta clinica insufficiente è stata del 9-16% con lurasidone, del 9% con olanzapina e del 5% con quetiapina XR. Ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi dal 4% al 7% dei pazienti trattati con lurasidone, il 7% dei pazienti trattati con olanzapina ed il 5% con quetiapina XR.

### Studi long term

#### Estensioni degli studi PEARL

Dei tre studi PEARL sono state pubblicate le estensioni il cui obiettivo era di valutare sicurezza ed efficacia del trattamento a lungo termine con lurasidone nei pazienti che hanno completato i rispettivi studi di fase III di provenienza e che presentavano i criteri di risposta clinica ed erano pertanto seguiti ambulatorialmente.

**Estensione di PEARL 1** [Correll CU et al. 2016]: è uno studio a braccio singolo in aperto in cui sono stati arruolati i pazienti che hanno completato PEARL 1 e hanno acconsentito alla prosecuzione del trattamento, ovvero 251 pazienti dei 500 originari, di cui 192 provenienti dai bracci trattati con lurasidone e 59 da placebo. Tutti i pazienti sono stati trattati con lurasidone a dosi flessibili in un range da 40 a 120 mg SID. Lo studio è durato 22 mesi; l'obiettivo primario era quello di valutare la sicurezza del trattamento a lungo termine con il farmaco.

Hanno completato i 22 mesi il 26,7% dei pazienti. Le principali cause di interruzione sono state: ritiro del consenso (23,9% dei pazienti), insufficiente risposta (15,9%), eventi avversi (14,7%).

La dose/die media utilizzata di lurasidone è stata di 87,8 mg; la moda di 40 mg nel 16% dei pazienti, 80 mg nel 39%, 120 mg nel 45% dei pazienti.

**Estensione di PEARL 2** [Stahl SM et al. 2013]: è uno studio a braccio singolo in aperto in cui sono stati arruolati i pazienti che hanno completato PEARL 2 e hanno acconsentito alla prosecuzione del trattamento, ovvero 254/478 pazienti originari, di cui 118 provenienti dai bracci trattati con lurasidone, 71 dal braccio olanzapina e 65 dal braccio placebo. Tutti i pazienti sono stati trattati con lurasidone a dosi flessibili in un range da 40 mg a 120 mg SID. Lo studio è durato 6 mesi; l'obiettivo primario era di valutare la sicurezza del trattamento a lungo termine con il

farmaco.

Hanno completato i 6 mesi di durata dello studio il 44,5% dei pazienti.

La dose/die media utilizzata di lurasidone è stata di 86,3 mg, la moda di 80 mg nel 63,9% dei pazienti, di 40 mg per il 9,9% dei pazienti e di 120 mg per il 21,2% dei pazienti.

Ha interrotto il trattamento per eventi avversi il 12,6% dei pazienti (il 9,9% di quelli provenienti dal braccio olanzapina) e per insufficiente risposta clinica il 6,7% dei pazienti.

I principali eventi avversi che hanno portato a interruzione del trattamento sono stati: disturbi psichiatrici e del SNC (6,5% e 3,3% dei pazienti rispettivamente). Sono stati segnalati 1 caso di ideazione suicidaria e 1 caso di tentato suicidio.

**Estensione di PEARL 3** [Loebel A et al. 2013 ext]: si tratta di uno studio in doppio cieco, il cui obiettivo primario era di dimostrare la non inferiorità di lurasidone (somministrato a dosi flessibili in un range da 40 mg a 160 mg SID) rispetto a quetiapina XR (somministrata a dosi flessibili in un range da 200 mg a 800 mg SID). Il margine di non inferiorità predefinito era pari a 1,93 sul rischio relativo di ricaduta. Sono stati arruolati i pazienti che avevano completato il PEARL 3 e che presentavano i criteri di «risposta clinica», ovvero una riduzione di almeno il 20% del PANSS total score vs baseline e uno score CGI-S  $\leq$  4) al giorno 42 dello studio di provenienza: tali criteri erano presenti in 292 dei 486 originari. Lo studio di estensione è durato 12 mesi; l'esito primario era rappresentato dal tempo alla ricaduta. I pazienti che in PEARL 3 avevano assunto il placebo sono stati trasferiti a lurasidone, mentre quelli nei bracci a trattamento attivo hanno proseguito con il farmaco di provenienza (lurasidone o quetiapina XR).

La dose/die utilizzata (moda) è stata:

- per lurasidone: 80-160 mg SID, rispettivamente nel 58% e nel 28% dei pazienti;
- per quetiapina XR: 600-800 mg SID, rispettivamente nel 57% e nel 32% dei pazienti.

La percentuale di pazienti che ha avuto una ricaduta è stata pari al 23,7% con lurasidone e al 33,6% con quetiapina XR, HR 0,73, 95% CI da 0,41 a 1,30. Pertanto la non inferiorità è stata dimostrata anche se il dato va interpretato con cautela tenendo conto della popolazione selezionata di pazienti in cui è stato condotto lo



studio di estensione.

Hanno interrotto il trattamento:

- il 48,3% dei pazienti nel gruppo che ha proseguito il trattamento con lurasidone (principali cause di interruzione: insufficiente risposta nel 9,3% dei pazienti, eventi avversi nel 6,6% dei pazienti, ritiro del consenso nel 19,2%);
- il 48,2% dei pazienti in switch a lurasidone dal placebo (principali cause di interruzione: insufficiente risposta nel 8,9% dei pazienti, eventi avversi nel 5,4% dei pazienti, ritiro del consenso 21,4%);
- il 61,2% dei pazienti nel gruppo che ha proseguito il trattamento con quetiapina XR (principali cause di interruzione: insufficiente risposta nel 21,2% dei pazienti, eventi avversi nel 4,7%, ritiro del consenso nel 22,4%).

### **RCT di confronto diretto con altri antipsicotici in pazienti ambulatoriali con schizofrenia**

Un RCT ha confrontato lurasidone con risperidone. [Citrome L et al. 2012] Lo studio è durato 12 mesi ed entrambi i farmaci sono stati somministrati a dosaggio flessibile, in un range rispettivamente da 40 mg a 120 mg SID per lurasidone (dose media 84,7 mg) e da 2 a 6 mg SID per risperidone (dose media 4,3 mg).

Sono stati arruolati 629 pazienti adulti con una diagnosi primaria di schizofrenia/disturbo schizoaffettivo, clinicamente stabili (CGS-S score  $\leq 4$ ) da almeno 8 settimane, in terapia antipsicotica stabile da almeno 6 settimane e non ospedalizzati per cause psichiatriche nelle 8 settimane precedenti lo screening, con un punteggio  $\leq 4$  nei seguenti item della PANSS: delirio, allucinazioni, disorganizzazione concettuale, alterazione del pensiero, ostilità.

L'obiettivo primario dello studio era di valutare la sicurezza del trattamento a lungo termine; obiettivo secondario era di valutare la non inferiorità di lurasidone rispetto a risperidone in termini di percentuale di pazienti che andavano incontro a ricaduta (margine predefinito di non inferiorità: 1,6 sull'hazard ratio).

### **Risultati principali**

Hanno completato la fase in doppio cieco dello studio il 34% dei pazienti trattati con lurasidone ed il 44% dei pazienti trattati con risperidone. Le principali cause di interruzione sono state: il ritiro del consenso (17% dei pazienti con lurasidone e 15% con risperidone); gli eventi avversi (17% dei pazienti con lurasidone e 11% con risperidone); la perdita dei

pazienti al follow up (11% dei pazienti nel braccio lurasidone e 8% nel braccio risperidone).

La non inferiorità di lurasidone rispetto a risperidone non è stata dimostrata: il 20% dei pazienti trattati con lurasidone ed il 16% con risperidone ha mostrato la comparsa di recidiva, con un HR di 1,31, 95% CI da 0,87 a 1,97 (margine di non inferiorità: 1,6).

### **Sicurezza**

I principali eventi avversi segnalati con lurasidone, sia nell'ambito degli studi registrativi che nell'ambito degli studi long term sono stati:

- cefalea: frequenza pari al 15% circa dei pazienti, simile a placebo e agli altri antipsicotici atipici con cui è stato confrontato nel programma di sviluppo ai fini registrativi (olanzapina, quetiapina e risperidone);
- acatisia: la frequenza appare dose dipendente (10,7% dei pazienti con 40 mg, 12,3% con 80 mg, 22% con 120 mg, 7,4% con 160 mg) ed è risultata maggiore rispetto a quella osservata con placebo, olanzapina e quetiapina XR, ma inferiore ad aloperidolo e risperidone (12,9% dei pazienti, complessivamente con lurasidone, tutti i dosaggi; 3% con placebo; 19,4% con aloperidolo; 7,4% con olanzapina; 1,7% con quetiapina XR; 13,8% con risperidone);
- altri sintomi extrapiramidali segnalati: parkinsonismi (4,4% dei pazienti), tremori (3,9% dei pazienti), distonie (3,2%), irrequietezza (2,5%);
- nausea: con una frequenza pari al 10% circa dei pazienti;
- sonnolenza: la frequenza negli studi è stata variabile dal 6% al 15% dei pazienti, più elevata che con risperidone (8,6% dei pazienti) e paragonabile a quella osservata con olanzapina e quetiapina XR;
- sedazione: è stata riportata nell'8,5% dei pazienti.

Il farmaco ha avuto un effetto sostanzialmente neutro sul profilo lipidico e glucidico e sulla conduzione cardiaca. La frequenza con cui è stato segnalato un aumento del peso è risultata inferiore rispetto ad altri antipsicotici. La frequenza osservata negli studi short term (pooled data) è stata pari al 2,2% dei pazienti con lurasidone (tutti i dosaggi), al 20,5% con olanzapina, al 10,1% con quetiapina XR e all'1,5% con risperidone. Negli studi long term (pooled data) è stato segnalato aumento del peso nel 4,8-7,4% dei pazienti trattati con lurasidone a dosi flessibili, rispetto

all'8,2% con quetiapina XR.

Nell'RCT di confronto diretto con risperidone in pazienti ambulatoriali in mantenimento, a 12 mesi il 7% dei pazienti con lurasidone ed il 14% con risperidone ha avuto un aumento del peso di almeno il 7%.

Durante il periodo di sorveglianza postmarketing sono stati segnalati casi di sindrome neurolettica maligna e di discinesia tardiva, considerati correlati al trattamento che hanno determinato modifiche alla RCP del farmaco nella parte che riguarda gli effetti indesiderati (paragrafo 4.8). [RCP Latuda®]

### **Ziprasidone, i risultati dello studio ZODIAC**

Rispetto agli eventi avversi (EA) cardiovascolari, negli studi registrativi di ziprasidone si è osservato un prolungamento del tratto QTc.

Il Dossier registrativo FDA (del 2001) riporta che tale effetto sembra essere dose dipendente e che alla dose massima registrata (80 mg BID) ziprasidone ha comportato un aumento medio del QTc rispetto al placebo di 10 msec. Nello 0,06% (2/2.988) dei pazienti con ziprasidone e nello 0,23% (1/440) dei pazienti con placebo il QTc ha superato i 500 msec; si trattava, tuttavia, in tutti i casi di pazienti che presentavano al baseline un QTc > 390 msec. A scopo precauzionale, pertanto, la scheda tecnica del farmaco riporta, tra le controindicazioni, il prolungamento accertato dell'intervallo QT, la sindrome congenita del QT lungo, una storia recente di infarto acuto del miocardio o la presenza di scompenso cardiaco, di aritmie trattate con antiaritmici di classe IA e III o il trattamento concomitante con farmaci che prolungano l'intervallo QT e, tra le avvertenze, che "prima di iniziare il trattamento in pazienti con malattie cardiache stabili si raccomanda di effettuare un controllo ECG".

La Ditta titolare AIC ha successivamente presentato a FDA e alla Swedish Medical Products Agency come debito informativo i risultati dello studio ZODIAC [Strom BL et al. 2011]. Si tratta di uno studio randomizzato naturalistico in aperto di grandi dimensioni, condotto su pazienti adulti (arruolati 18.239 di cui valutati 18.154) con diagnosi di schizofrenia, trattati in regime di ricovero o ambulatorialmente con ziprasidone oppure olanzapina (randomizzazione 1:1) e durato un anno.

L'obiettivo dello studio era di valutare gli effetti sulla mortalità non suicidaria di ziprasidone vs olanzapina. L'esito primario era rappresentato

dalla mortalità non suicidaria; tra gli esiti secondari sono state valutate: la frequenza di morti improvvise, suicidarie; la mortalità cardiovascolare e complessiva; le ospedalizzazioni e le ospedalizzazioni per aritmia (incluso le aritmie diagnosticate durante il ricovero per altra causa), la frequenza di IMA e le interruzioni del trattamento.

#### **Principali risultati:**

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra ziprasidone e olanzapina per quanto riguarda:

- **mortalità complessiva non suicidaria (esito 1°):** sono deceduti per cause diverse dal suicidio l'1,13% dei pazienti nel braccio ziprasidone e l'1,12% dei pazienti nel braccio olanzapina, RR 1,02, 95% CI 0,76–1,39;
- **mortalità CV (esito 2°):** sono deceduti per cause cardiovascolari lo 0,03% dei pazienti nel braccio ziprasidone e lo 0,09% dei pazienti nel braccio olanzapina, RR 0,38, 95% CI 0,10–1,41;
- **ricoveri per IMA (esito 2°):** 0,14% dei pazienti nel braccio ziprasidone e 0,12% dei pazienti nel braccio olanzapina, RR 1,18, 95% CI 0,53–2,64;
- **ricoveri per aritmia/aritmia osservata durante il ricovero (esito 2°):** 0,08% (7/9.077) dei pazienti nel braccio ziprasidone e 0,04% (4/9.077) nel braccio olanzapina, RR 1,75, 95% CI 0,51–5,98. L'Endpoint Committee dello studio (in cieco rispetto alla attribuzione dei pazienti al braccio di trattamento) ha valutato la documentazione relativa ai pazienti per l'attribuzione dell'esito "aritmia". Non sono stati rilevati casi di torsione di punta o aritmia ventricolare. Per 9/11 pazienti l'"aritmia" non era stata causa primaria di ospedalizzazione ma è stata riscontrata durante le indagini di routine condotte durante il ricovero dovuto ad altre cause: psichiatriche (1 paziente) e altre motivazioni mediche (7 pazienti); non erano disponibili adeguate informazioni sulla motivazione del ricovero per 1 paziente.

Sono, invece, state osservate differenze statisticamente significative per quanto riguarda:

- **tasso di ospedalizzazioni complessive (esito 2°):** 15,09% dei pazienti nel braccio ziprasidone e 10,87% nel braccio olanzapina, RR 1,39, 95% CI 1,29–1,50. Tale differenza dipende principalmente dalla differenza tra i bracci nelle ospedalizzazioni per cause psichiatriche: 11,1% dei



pazienti nel braccio ziprasidone e 7,5% nel braccio olanzapina, RR 1,48, 95% CI 1,35–1,62;

- **frequenza di interruzioni del trattamento (esito 2°)**: a 12 mesi erano in trattamento il 52,7% dei pazienti nel braccio ziprasidone ed il 61,5% nel braccio olanzapina ( $p < 0,001$ ).

### Commenti alle prove di efficacia e sicurezza

Lurasidone e ziprasidone, rispetto agli altri antipsicotici disponibili non sembrano presentare un profilo di efficacia diverso. Le principali differenze in base alle prove disponibili sembrano consistere principalmente nella tipologia e frequenza degli eventi avversi; tale aspetto può avere ripercussioni sulla tollerabilità e condizionare la compliance del paziente alla terapia. Entrambi i farmaci sembrano avere un effetto metabolico sostanzialmente neutro, sia per quanto riguarda i livelli dei lipidi e della glicemia. Inoltre, per entrambi i farmaci è riportato un effetto sostanzialmente neutro anche sul peso.

Rispetto agli eventi avversi cardiovascolari, negli studi registrativi di ziprasidone si è osservato un prolungamento del tratto QTc, mentre tale EA non è stato descritto per lurasidone. Tale effetto, tuttavia, non sem-

bra tradursi in un aumento del rischio di aritmie che non è stato osservato né nello studio ZODIAC condotto allo scopo di valutare la mortalità non suicidaria rispetto ad olanzapina né durante il periodo di commercializzazione del farmaco nel quale non sono state prodotte note informative importanti relative alla comparsa di aritmie.

La CRF ha osservato pertanto che pur essendo riconosciuto per ziprasidone un effetto di prolungamento del tratto QTc, questo sembra non tradursi in un aumento del rischio di aritmie di rilevanza clinica e quindi anche in considerazione della necessità per i clinici di avere a disposizione più di un farmaco nell'ambito della stessa classe, ha deciso di inserire sia ziprasidone che lurasidone nel PTR.

## Costo della terapia

Il costo della terapia con lurasidone è superiore a quello degli altri antipsicotici di 2° generazione inclusi negli studi che ne hanno valutato l'efficacia, per i quali essendo scaduta la copertura brevettuale sono disponibili i rispettivi farmaci equivalenti. Vedi Tabella.

p.a.	Posologia nell'adulto nell'indicazione schizofrenia	Costo terapia/aa.
Risperidone	Dose iniziale: 2mg/die Dose abituale: 4-6 mg/die	13,65 – 24 €
Paliperidone	Dose abituale: 6 mg SID Dose max: 12 mg SID	1.100–2.959€
Aripiprazolo	Dose iniziale: 10/15 mg SID Dose mantenim:15 mg SID	76,29 €
Olanzapina	Dose iniziale: 10 mg SID Dose max: 20 mg SID	7,63 € - 15,26 € 14,45 € (15mg)
Quetiapina	<b>IR:</b> Dose iniziale: 25 mg BID Dose efficace std: 300-450 mg/die Dose max: 750 mg/die	58,62 € (300mg) 90,74 € (500mg)
	<b>XR:</b> Dose iniziale: 300 mg SID Dose efficace std: 600 mg SID Dose max: 800 mg SID	521,95 €
Ziprasidone	Acuto: iniziale 40 mg BID, poi fino a max 80 mg BID Mantenim. (abituale): min. 20mg BID max 80 mg BID	473,77 €°
Lurasidone	Dose iniziale: 37 mg SID Dose abituale studi: 80 mg SID	631 €*

Il costo della terapia è calcolato in base ai prezzi di acquisizione, aggiudicati nella precedente gara farmaci IntercentER °la precedente gara era aggiudicata a Zeldox®, che attualmente risulta ad esaurimento dal 2016. Disponibile solo il farmaco equivalente Ziprasidone Sandoz

\*calcolato sulla base del prezzo exF

## Sintesi delle prove di efficacia

In base ai dati disponibili, lurasidone si è dimostrato più efficace del placebo nel ridurre il punteggio relativo alla gravità della schizofrenia sulla scala PANSS (in media esprime un miglioramento di 6 punti) e, seppur nell'ambito di confronti indiretti, sembra avere una efficacia ed un tasso di persistenza in terapia simili agli altri antipsicotici disponibili per il trattamento della schizofrenia, sia nella fase acuta, sia nel mantenimento. Per quanto riguarda il profilo di eventi avversi, i principali segnalati con il farmaco riguardano il SNC (cefalea, sonnolenza, acatisia ed altri sintomi extrapiramidali) e gastroenterico, mentre non sembra avere effetti rilevanti sul metabolismo lipidico e glucidico.

Una recente revisione sistematica con metanalisi [Leucht S et al 2013] ha valutato efficacia e sicurezza di 15 antipsicotici, tra cui: lurasidone, ziprasidone, olanzapina, risperidone, quetiapina. La revisione ha

concluso che gli antipsicotici valutati si differenziano per il profilo di eventi avversi. In particolare:

- lurasidone, ziprasidone, risperidone, ma non quetiapina o olanzapina presentano un rischio significativamente più elevato di comparsa di effetti extrapiramidali rispetto al placebo;
- ziprasidone, risperidone, quetiapina, olanzapina, ma non lurasidone presentano un rischio significativamente più elevato del placebo di prolungamento del tratto QTc;
- risperidone, quetiapina, olanzapina ma non lurasidone e ziprasidone presentano un rischio significativamente più elevato rispetto al placebo di aumento di peso.

Nell'ambito degli studi registrativi di ziprasidone si è osservato un effetto di prolungamento del tratto QTc, non osservato con lurasidone.

Tale effetto sembra non tradursi in un aumento del rischio di aritmie di rilevanza clinica.

## Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

La CRF, considerate in modo dettagliato le prove di efficacia e soprattutto i dati di sicurezza disponibili per lurasidone e ziprasidone, con particolare riferimento al prolungamento del QTc, decide di inserire entrambi i farmaci in PTR per il trattamento della schizofrenia in pazienti adulti.

La CRF ha osservato infatti che pur essendo riconosciuto per ziprasidone un effetto di prolungamento del tratto QTc, questo sembra non tradursi in un aumento del rischio di aritmie di rilevanza clinica. La decisione sopra riportata è assunta anche in considerazione della necessità clinica di avere a disposizione più di un farmaco nell'ambito della stessa classe.

## Bibliografia di riferimento

- [AHRQ 2017] McDonagh MS et al. Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review. Comparative Effectiveness Review No. 198. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00009-I.) AHRQ Publication No. 17(18)-EHC031-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; October 2017. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm). DOI: <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCER198> [accesso: aprile 2018]
- [Citrome L et al. 2012] Citrome L et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27:165-76.
- [Correll CU et al. 2016] Correll CU et al. *CNS Spectrums* 2016; 21:393-402.
- [EPAR EMA Latuda®] Latuda. Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/002713/0000. Adopted 23 Jan 2014. EMA/113836/2014 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002713/WC500164684.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002713/WC500164684.pdf) [accesso: aprile 2018]
- [Leucht S et al. 2013] Leucht S et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:951-62.
- [Loebel A et al. 2013] Loebel A et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophrenia* 2013; 145:101-9.
- [Loebel A et al. 2013 ext] Loebel A et al. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophr* 2013; 147:95-102.

- [Meltzner HY et al. 2011] Meltzner HY et al. Lurasidone in the Treatment of Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo and Olanzapine-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2011; 68:957-67.
- [Nasrallah HA et al. 2013] Nasrallah HA et al. Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: A 6-week, randomized, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 2013; 47:670-7.
- [RCP Latuda®] Latuda®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati. [accesso: aprile 2018]
- [RCP Ziprasidone Sandoz] Ziprasidone Sandoz. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati. [accesso: giugno 2018]
- [Stahl SM et al. 2013] Stahl SM et al. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6-weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine or placebo: a 6-month, open-label extension study. *J Clin Psychiatry* 2013; 74:507-15.
- [Strom BL et al. 2011] Strom BL et al. Comparative Mortality Associated With Ziprasidone and Olanzapine in Real-World Use Among 18,154 Patients With Schizophrenia: The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). *Am J Psychiatry* 2011; 168:193–201.

## Allegato

**Tabella 1.** Tabella riassuntiva dei principali RCT di lurasidone in pazienti con schizofrenia in fase acuta

Studio	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Durata	Outcome 1°
<b>Schizofrenia – fase acuta (PAZIENTI OSPEDALIZZATI)</b>						
<b>Obiettivo: dimostrare la superiorità di L vs P nel controllare l'episodio acuto in pazienti con schizofrenia cronica</b>						
<b>PEARL 1</b> (Nasrallah HA et al. J Psychiatr Res 2013) Randomizzazione: 1:1:1:1  Taper off della prec. Terapia e run in di 3-7 gg. con placebo	500	Adulti (età 18-75 aa.), <b>ospedalizzati</b> , diagnosi 1° di schizofrenia (DSM-IV rev.) da almeno 1 anno, ri-acute dei sintomi psicotici in corso ( <b>durata ≤ 2 mesi</b> ), CGI-S score ≥ 4, PANSS total score ≥ 80 e uno score ≥ 4 in almeno 2 dei seguenti 5 item: delirio, allucinazioni, disorganizzazione concettuale, alterazione del pensiero, ostilità.	Lurasidone (L): -40mg SID -80mg SID -120mg SID	Placebo (P)	6 sett.	Δ PANSS total score a 6 settimane
			I pz sono dimettibili dopo 21 gg. di trattam. se considerati clinicamente stabili dallo sperimentatore e se il punteggio raggiunto sulla CGI-S è ≤ 3			
<b>PEARL 2</b> (Meltzner HY et al. Am J Psychiatry 2011) Randomizzazione: 1:1:1:1  Presente braccio ad OLA 15mg/die	478	Come sopra MA <b>ospedalizzati da ≤ 2 settimane</b> per la ri-acute dei sintomi psicotici.	Lurasidone (L): -40mg SID -120mg SID	P	6 sett.	Δ PANSS total score a 6 settimane
			I pz sono dimettibili dopo 21 gg. di trattam. se considerati clinicamente stabili dallo sperimentatore e se il punteggio raggiunto sulla CGI-S è ≤ 3			
<b>PEARL 3</b> (Loebel A et al. Schizofrenia 2013)  Taper off della prec. Terapia e run in di 3-7 gg. con placebo  Presente braccio a Q XR 600 mg SID	486	Come in PEARL 1 MA la diagnosi di schizofrenia acuta è fatta con il DSM IV rev.	L: -80mg SID -160mg SID	P	6 sett.	Δ PANSS total score a 6 settimane
			I pz sono dimettibili dopo 21 gg. di trattam. se rispondono a criteri specifici di stabilità clinica			

**Tabella 2. Principali risultati degli studi nei pazienti con schizofrenia in fase acuta**

Esito primario - $\Delta$ PANSS total score a 6 settimane			
		$\Delta$ vs baseline	$\Delta$ vs P
<b>PEARL 1</b> PANSS total score medio al baseline: 96,3	L 40mg SID n =122	-19,2 $\pm$ 1,7	-2,1 $\pm$ 2,5 NS
	<b>L 80mg SID n = 119</b>	-23,4 $\pm$ 1,8	<b>-6,4 <math>\pm</math> 2,5 [95% CI da -11,3 a -1,5]</b>
	L 120mg SID n = 124	-20,5 $\pm$ 1,8	-3,5 $\pm$ 2,5 NS
	P n = 124	-17,0 $\pm$ 1,8	----
<b>PEARL 2</b> PANSS total score medio al baseline: 96,6	<b>L 40mg SID n = 120</b>	-25,7 $\pm$ 2,0	<b>-9,7 <math>\pm</math> 2,9 [95% CI da -15,3 a -4,1]</b>
	<b>L 120mg SID n = 119</b>	-23,6 $\pm$ 2,1	<b>-7,5 <math>\pm</math> 3,0 [95% CI da -13,4 a -1,7]</b>
	P n = 116	-16,0 $\pm$ 2,1	----
	OLA 15mg SID n = 123	-28,7 $\pm$ 1,9	<b>-12,6 <math>\pm</math> 2,8 [95% CI da -18,2 a -7,1]</b>
<b>PEARL 3</b> PANSS total score medio al baseline: 97,6	<b>L 80mg SID n = 125</b>	-22,2 $\pm$ 1,8	<b>-11,9 <math>\pm</math> 2,6 [95% CI da -16,9 a -6,9]</b>
	<b>L 160mg SID n = 121</b>	-26,5 $\pm$ 1,8	<b>-16,2 <math>\pm</math> 2,5 [95% CI da -21,2 a -11,2]</b>
	P n = 121	-10,3 $\pm$ 1,8	----
	Quetiapina 600 mg XR n = 119	-27,8 $\pm$ 1,8	<b>-17,5 <math>\pm</math> 2,6 [95% CI da -22,5 a -12,4]</b>

In neretto:

2° colonna: i dosaggi di lurasidone per cui la differenza vs placebo è risultata statisticamente significativa

4° colonna: le differenze statisticamente significative



**Tabella 3** .Tabella riassuntiva dei principali RCT di lurasidone in pazienti con schizofrenia in fase di mantenimento

Studio	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Durata	Outcome1°
<b>Schizofrenia – mantenimento in PAZIENTI AMBULATORIALI</b>						
<b>Obiettivo: valutare safety ed efficacia di L flex dose nel trattamento long term dei pz con schizofrenia</b>						
<b>Studio D1050234 – estensione di PEARL 3</b> (Loebel A et al Schizophr 2013)	292	Pz che hanno completato PEARL 3 e che presentano i criteri di «risposta clinica» al giorno 42 (= riduzione $\geq 20\%$ del PANSS total score vs baseline e score CGI-S $\leq 4$ ). I pz che assumevano P passano a L.	Lurasidone (L) flexible dose (FD) 40-160 mg SID	QXR FD 200-800 mg SID	12 mesi	Tempo alla ricaduta
			Studio in doppio cieco. Obiettivo: dimostrare la non inferiorità di L flex dose vs QXR flex dose. Margine relativo 1.93 sul rischio di ricaduta.			
<b>Studio D1050237</b> (Citrome L et al. Int Clin Psychopharmacol 2012)	629	Adulti (18-75 aa.), diagnosi 1ria di schizofrenia/ disturbo schizoaffectivo (criteri DSM-IV); durata malattia $\leq 1$ aa.; clinicamente stabili (CGS-Sscore $\leq 4$ ) da $\geq 8$ sett.; ter. antipsicotica stabile da $\geq 6$ sett.; no ospedalizz. per cause psichiatriche nelle 8 sett. precedenti lo screening; punteggio $\leq 4$ nei seguenti item della PANSS: delirio, allucinazioni, disorganizzazione concettuale, alterazione del pensiero, ostilità.	Lurasidone (L) FD 40-120 mg SID	Risperidone (R)	12 mesi	safety
			RCT, doppio cieco. Obiettivo: valutare la safety a lungo termine del trattamento			
<b>Estensione di PEARL 2</b> (Stahl SM et al. J Clin Psychiatry 2013)	254	Pz che hanno completato lo studio PEARL 2. Tutti i pz nella estensione vengono trattati con L FD	Lurasidone (L) FD 40-120 mg SID	---	6 mesi	safety
			Studio a braccio singolo in aperto. Obiettivo: valutare la safety a lungo termine			
<b>Estensione di PEARL 1</b> (Correll CU et al. CNS Spectrums 2016)	251	Pz che hanno completato lo studio PEARL 1. Tutti i pz nella estensione vengono trattati con L FD	Lurasidone (L) FD 40-120 mg SID	---	22 mesi	safety
			Studio a braccio singolo in aperto. Obiettivo: valutare safety ed efficacia a lungo termine del trattamento			



**Tabella 5.** Principali caratteristiche e risultati dello studio D1050237 di confronto con risperidone

Studio	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Durata	Outcome1°
<b>Schizofrenia – mantenimento in PAZIENTI AMBULATORIALI</b>						
<b>Obiettivo: valutare safety ed efficacia di L <u>flex dose</u> nel trattamento long term dei pz con schizofrenia</b>						
<b>Studio D1050237</b> <i>(Citrome L et al. Int Clin Psychopharmacol 2012)</i>	629	Adulti (18-75 aa.), diagnosi 1 <sup>ra</sup> di schizofrenia/disturbo schizoaffettivo (criteri DSM-IV); durata malattia ≤1 aa.; clinicamente stabili (CGS-S score ≤4) da ≥8 sett.; ter. antipsicotica stabile da ≥6 sett.; no ospedalizz. per cause psichiatriche nelle 8 sett. precedenti lo screening; punteggio ≤4 nei seguenti item della PANSS: delirio, allucinazioni, disorganizzazione concettuale, alterazione del pensiero, ostilità.	Lurasidone (L) FD 40-120 mg SID Media 84.7 mg SID	Risperidone (R) 2-6 mg/die Media 4.3 mg SID	12 mesi	safety
			RCT, doppio cieco. Prevista estensione in aperto. Obiettivo primario: valutare la safety a lungo termine del trattamento Obiettivo secondario: valutare la non inferiorità vs R in termini di percentuale di pz con ricaduta ( <b>margin predefinito 1.6</b> sull'hazard ratio di L vs R)  <b>Principali risultati:</b> Completano la fase in doppio cieco dello studio il 34% dei pz con L ed il 44% dei pz con R <b>Principali cause di interruzione:</b> - ritiro del consenso: 17% dei pz con L e 15% con R - EA: 17% dei pz con L e 11% con R - Perdita del pz al follow up: 11% con L e 8% con R  <b>Ricadute:</b> 20% dei pz con L vs 16% con R, HR 1.31 95% CI 0.87 a 1.97 ( <b>non inferiorità non dimostrata</b> )			

**Tabella 6. Ziprasidone. Studio ZODIAC**

Studio	N	Pazienti	Intervento	Comparator	Durata	Outcome 1°
<b>Schizofrenia – pz in fase acuta OSPEDALIZZATI ed in mantenimento AMBULATORIALI</b>						
<b>Obiettivo: valutare la mortalità NON suicidaria</b>						
<b>ZODIAC</b> (Strom BL et al. Am J Psychiatry 2011) Randomizzazione: 1:1	18.239 di cui valutati* 18.154	Età media 41 aa., 75.2% storia di ospedalizz. in una U.O. Psichiatria, 30.0% storia di tentato suicidio. Precedente: IMA 1.7% pz con ZIP e 1.5% con OLA, ictus 1.8% con ZIP e 1.7% con OLA. Ipertesi: 18.7% pz con ZIP e 16.7% con OLA; coronaropatia/angina: 2.6% pz con ZIP e 2.4% con OLA; storia di aritmia: 3% pz con ZIP e 2.9% con OLA, livelli elevati di Chol o TG 15.1% pz con ZIP vs 14.6% con OLA; diabete 7.8% pz con ZIP e 7.7% con OLA	Ziprasidone (ZIP)	Olanzapina (OLA)	1 anno	Mortalità NON suicidaria
			Esiti 2°: morti improvvise, suicidarie, mortalità CV e complessiva, ospedalizzazioni, ospedalizzazioni per aritmia (+ aritmie durante il ricovero per altra causa), chetoacidosi diabetica, IMA, interruzioni del trattamento.			

**Studio ZODIAC**

**Criteri eleggibilità:** età ≥ 18 aa., diagnosi di schizofrenia, trattati in regime di ricovero o ambulatorialmente, disponibili a fornire il consenso informato ed il nominativo di almeno un contatto in grado di fornire informazioni rispetto allo stato del pz agli sperimentatori se il paziente veniva perso al follow up nel corso dello studio; per i pz USA disponibilità a fornire il Social Security number. Sia per i pz di nuova diagnosi che quelli già in trattamento doveva esserci la disponibilità dello psichiatra ad iniziare un nuovo antipsicotico e il clinico doveva considerare appropriato l'uso di ziprasidone od olanzapina.

**Criteri esclusione:** gravidanza o allattamento; partecipazione ad altri studi su farmaci sperimentali, in concomitanza o nei 30 gg. precedenti l'ingresso in ZODIAC; presenza di patologia progressiva a prognosi infausta o aspettativa di vita che impedisce la partecipazione ad uno studio della durata di 1 anno.

\*esclusi dall'analisi i pz con violazioni maggiori del protocollo

TABLE 2. One-Year Mortality Incidence, Primary and Secondary Analyses of Mortality Endpoints in the Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC), 2002–2007

Endpoint	Ziprasidone Group		Olanzapine Group		Ratio		Total Sample	
	N=9,077		N=9,077				N=18,154	
Primary analysis: intent-to-treat	N	%	N	%	Risk Ratio	95% CI	N	%
Nonsuicide mortality	83	0.91	81	0.90	1.02	0.76–1.39	164	0.90
All-cause mortality	103	1.13	102	1.12	1.01	0.77–1.33	205	1.13
Cardiovascular mortality <sup>a</sup>								
Endpoints narrowly defined	3	0.03	8	0.09	0.38	0.10–1.41	11	0.06
Endpoints broadly defined	24	0.26	15	0.17	1.60	0.84–3.05	39	0.21
Mortality due to suicide <sup>b</sup>								
Endpoints narrowly defined	19	0.21	16	0.18	1.19	0.61–2.31	35	0.19
Endpoints broadly defined	21	0.23	21	0.23	1.00	0.55–1.83	42	0.23
Sudden death <sup>c</sup>	2	0.02	3	0.03	0.67	0.11–3.99	5	0.03
Sudden death (post hoc analysis 1) <sup>d</sup>	9	0.10	8	0.09	1.11	0.45–2.77	17	0.09
Sudden cardiac death (post hoc analysis 2) <sup>e</sup>	31	0.34	31	0.34	0.99	0.65–1.50	62	0.34
Secondary analysis: person-time on assigned treatment	Person-Years=6,198		Person-Years=6,902		Person-Years=13,100			
	N	Rate <sup>f</sup>	N	Rate <sup>f</sup>	Rate Ratio	95% CI	N	Rate <sup>f</sup>
Nonsuicide mortality	65	1.05	70	1.01	1.03	0.74–1.45	135	1.03
All-cause mortality	82	1.32	89	1.29	1.03	0.76–1.39	171	1.30
Cardiovascular mortality <sup>a</sup>								
Endpoints narrowly defined	3	0.05	4	0.06	0.84	0.19–3.73	7	0.05
Endpoints broadly defined	19	0.31	10	0.14	2.12	0.98–4.55	29	0.22
Mortality due to suicide <sup>b</sup>								
Endpoints narrowly defined	16	0.26	13	0.19	1.37	0.66–2.85	29	0.22
Endpoints broadly defined	17	0.30	19	0.28	1.00	0.52–1.92	36	0.27
Sudden death <sup>c</sup>	1	0.02	3	0.04	0.37	0.04–3.57	4	0.03
Sudden death (post hoc analysis 1) <sup>d</sup>	8	0.13	7	0.10	1.30	0.47–3.58	15	0.11
Sudden cardiac death (post hoc analysis 2) <sup>e</sup>	25	0.40	26	0.38	1.09	0.63–1.89	51	0.39

<sup>a</sup> Cardiovascular mortality defined as fatal myocardial infarction or fatal cardiac arrhythmia. Narrowly defined endpoints classified as "definite" or "possible" combined, and broadly defined as "definite," "possible," or "insufficient data" combined.

<sup>b</sup> Narrowly defined suicide endpoints classified as "definite" or "possible" combined, and broadly defined as "definite" or "possible" or "insufficient data" combined.

<sup>c</sup> Sudden death defined as death verified to have occurred within 1 hour of onset of symptoms.

<sup>d</sup> Sudden death defined by ICD-10 codes 96.0, 96.1, or I46.1 (sudden death not otherwise specified or sudden cardiac death).

<sup>e</sup> Sudden death defined by ICD-10 codes 96.0, 96.1, I46.1, R98, R99, or "other" (defined as cases with witness to death=not applicable, time to death="insufficient/no information," and cause of death="cardiac arrhythmia—ICD-10 non-conduction disorder" or "other cardiac cause").

<sup>f</sup> Per 100 person-years.

**Studio ZODIAC**

**Esito 1°:** mortalità a 1 anno non suicidaria (da: Strom BL et al. Am J Psychiatry 2011)